Münster 1936 No 704 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluß von Arsen auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Willy Küpper
Zahnarzt
aus Neviges / Rhld.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluß von Arsen auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Willy Küpper
Zahnarzt
aus Neviges / Rhld.

BUCHDRUCKEREI L. SYRING, NEVIGES
1 9 3 5

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten .

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

Meiner lieben Mutter.

Die seit langem bekannte Gewichtszunahme bei Zufuhr von kleinen Arsenmengen wird oft auf eine Verlangsamung des Stoffwechsels zurückgeführt, d. h. auf eine Steigerung der assimilatorischen Vorgänge. Kramár und Tomczik[1]) betrachten als Ursache der beschleunigenden Wirkung des Arsens auf assimilatorische Vorgänge eine Hemmung der oxydativen Abbauvorgänge. Nach Liebesny und Vogl[2]) ist der Grundumsatz bei chronischer Arsendarreichung vermindert, was sich bei pathologisch gesteigertem Stoffwechsel (Hyperthyreose) besonders zeigte. Toxische Arsengaben bewirken im Gegensatz zu kleinen Arsengaben eine Steigerung des Eiweißzerfalls (Kossel[3])). Kleine Gaben von Arsen wirken also umgekehrt wie große Gaben. Neben dem Eiweißstoffwechsel ist auch der Kohlenhydratabbau bei chronischer und akuter Arsenvergiftung gesteigert (Rosenbaum[4])). Die Leber verliert ihren Glykogengehalt vollkommen, nicht aber der Skelettmuskel. Eine Vermehrung des Zuckergehalts im Blut tritt nicht auf, wohl aber im Harn. Neben dem Zucker treten auch größere Mengen Milchsäure in den Harn über (Morishima[5])). Auch die Muskeln (Hefftter[6])), Leber und Nieren (Morishima[7])) zeigen bei Arsenvergiftung einen erhöhten Milchsäuregehalt. Dieser ist wahrscheinlich auf eine Hemmung der Milchsäureoxydation bezw. der Resynthese der Milchsäure zu Kohlenhydrat zurückzuführen und nicht auf eine gesteigerte Milchsäurebildung. Wie die Versuche von Bisping[8]) gezeigt haben, hemmt Arsenit in höheren Konzentrationen die Milch-

[1]) Kramár u. Tomczik: Magyar orvosi arch. 25,61, 1924 zit. n. Heffters Handb. 3,1, S. 491, Springer, Berlin 1927.
[2]) Liebesny u. Vogl: Klin. Wo. Jg. 2,689, 1923.
[3]) Kossel: Arch. f Exp. Pathol. u. Pharm. 5,128, 1876.
[4]) Rosenbaum: Diss. Dorpat 1882, ref. v. R. Boehm: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15,450, 1882.
[5]) Morishima: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43,217, 1900 u. Araki: Zeitschr. f. physiol. Chem. 17,311, 1892.
[6]) Heffter: Arch. 31 S. 225, 1893.
[7]) Morishima: l. c.
[8]) Bisping: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

säurebildung aus Kohlenhydrat in überlebendem Gewebe. Ferner ist nach Versuchen von Leifert[1]) die Oxydation der Milchsäure durch Skelettmuskeln durch Arsenit stark verzögert.

Arsenige Säure und Arsensäure bezw. deren Salze erzeugen qualitativ am lebenden Tier dieselben Wirkungen. Die Vergiftungserscheinungen durch Arsensäure treten viel langsamer auf als durch arsenige Säure. Die geringere Giftigkeit und vor allem das verzögerte Eintreten der Arsensäurewirkung erklärten Ringer und Mitarbeiter[2]) durch die Annahme, daß das Arsenat-Ion überhaupt keine Giftwirkung besitzt und sie erst durch Reduktion zu Arsenit-Ion erlangt. Sie stellten an Fröschen eine geringere Giftigkeit der Arsensäure gegenüber Lösungen von Arsenit mit gleichem Arsengehalt fest. Das Froschherz ist gegen Arsensäure weniger giftempfindlich als gegen arsenige Säure. Diese Ergebnisse wurden durch neure Versuche von Joachimoglu[3]) bestätigt. Das Froschherz ist nach diesen Versuchen für Arsensäure 300mal empfindlicher als gegen arsenige Säure. Auch am Kaninchendarm sind die Arsenatlösungen bei gleichem Arsengehalt erheblich schwächer wirksam als Arsenitlösungen. Besonders deutlich zeigt sich die geringere Wirkung der Arsenate am Warmblüter (Kaninchen) bei intravenöser Injektion. Die Giftigkeit des Arsens in Form von Arsenit zu der als Arsenat verhält sich wie 6 : 10.

Erst wenn die Arsensäure zu arseniger Säure reduziert ist, soll die Arsenwirkung auftreten. Dieser Reduktionsvorgang ist verschiedentlich nachgewiesen worden. Nach Binz[4]) vermögen verschiedene Gewebe des Warmblüterorganismus, besonders Dünndarm und Leber, Arsensäure zu reduzieren. Hefftер[5]) hat festgestellt, daß die Reduktion der Arsensäure durch den Wasserstoff von Sulfhydrylverbindungen, der sehr labil und leicht abspaltbar ist, bewirkt wird. Je höher der Gehalt der Organe an

[1]) Leifert: Dissertation Münster 1933.
[2]) Ringer, Sydney u. Sainsbury: Brit. med. Journ. 1882, 2, 1134 1193 zit. n. Heffter's Handb. 3,1 S. 470, Berlin, Springer 1927.
[3]) Joachimoglu: Biochem. Z. 70,144, 1915.
[4]) Binz: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38,259, 1897.
[5]) Heffter u. Haussmann: Hofmeister's Beiträge 5,215, 1903; Heffter: Med. nationales Arch. 1,81, 1907.

Sulfhydrylgruppen (Cystein) ist, umso rascher und stärker tritt die Wirkung der Arsensäure auf.

Es lassen sich so die verhältnismäßig geringen Unterschiede zwischen der Wirkung der arsenigen Säure und Arsensäure am ganzen Tier gegenüber den viel stärkeren Abweichungen bei der Untersuchung von isolierten Organen und Fermenten erklären. Vor allem sind es die sauerstoffverbrauchenden Vorgänge im Gewebe, an denen die Giftwirkung des Arsens angreift. Diese Frage ist im Schrifttum oft bearbeitet worden. Es sei hier nur auf einige wichtige Arbeiten hingewiesen: Onaka[1]) fand eine Hemmung des Sauerstoffverbrauchs von kernhaltigen roten Blutkörperchen bis zu Konzentrationen von 0,03 %. Nach Dresel[2]) wird der Sauerstoffverbrauch im Rattengewebe schneller und intensiver gehemmt als die Milchsäurebildung. Er setzt deshalb die Arsenwirkung sogar der Blausäurewirkung in Parallele. Auch Hori[3]), Szent-Györgyi[4]) und Voegtlin[5]) erhoben die gleichen Befunde an einer Reihe von Warmblüterorganen. Förderungen der Sauerstoffaufnahme sind von allen den genannten Autoren nicht beobachtet. Die Ursache ist nach Untersuchungen von Leifert[6]) aus dem hiesigen Institut darin zu suchen, daß alle Autoren mit verhältnismäßig hohen Arsenkonzentrationen arbeiteten.

In Uebereinstimmung mit Voruntersuchungen fand Leifert den Sauerstoffverbrauch stets durch höhere Arsenitkonzentrationen gehemmt. Das Arsenat, das lediglich von Meyerhof[7]) auf seinen Einfluß auf die Gewebsatmung untersucht wurde, wirkt in höheren Konzentrationen meist erheblich schwächer als Arsenit. So wird z. B. die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels, der Abbau der

[1]) Onaka: Z. f. physiol. Chem. 70,433, 1911.
[2]) Dresel: Biochem. Z. 178,70, 1926.
[3]) Hori: Jap. I. med. Sci. Trans. IV. Pharmacol. 3,97, 1929, zit. nach Ronas Berl. über d. ges. Physiol. 54,116, 1930.
[4]) Szent-Györgyi: Biochem. J. 24,1723, 1930, zit. n. Ronas Ber. über d. ges. Physiol. 61,204, 1931.
[5]) Voegtlin: Sandford, M.; Rosenthal and I. M. Johnson: Publ. Health. Rep. 1930, zit. n. Ronas Ber. über d. ges Physiol. 65,536, 1932.
[6]) Leifert: l. c.
[7]) Meyerhof: Die chem. Vorgänge im Muskel, Springer, Berlin, 1930.

Milchsäure, des Glykogens, der Glukose durch Arsenat nicht gehemmt, sehr stark dagegen durch Arsenit. Lediglich auf die Oxydation der Bernsteinsäure und Hexosediphosphorsäure wirken Arsenit und Arsenat in der gleichen Weise hemmend ein. Da durch Auswaschen des Muskels auch die Sulfhydrylverbindungen entfernt sind, kann die Arsenatwirkung nicht auf einer Reduktion des Arsenats zu Arsenit beruhen.

In mittleren Konzentrationen steigern Arsenit und Arsenat die Oxydationsvorgänge im Gewebe und zwar Arsenat stärker als Arsenit. Bei weiterer Verdünnung geht die Oxydationssteigerung der Arsenverbindungen verloren, und es tritt eine Hemmung des Sauerstoffverbrauches auf. Das sind aber die Konzentrationen, die sich bei therapeutischer Darreichung von Arsen unter der Annahme der gleichmäßigen Verteilung im Körper errechnen lassen. Hohe und kleine Arsengaben wirken auf den Sauerstoffverbrauch also in derselben Richtung ein. Die Einordnung des Arsens in die Gruppe der oxydationshemmenden Stoffe, wie sie in vielen Lehrbüchern vorgenommen ist — zur sog. Arsengruppe gehören neben dem Arsen, Phosphor und Antimon — basierte auf der bekannten Hemmung der Oxydationen durch hohe Arsengaben, die mit dem Leben des Tieres nicht vereinbar sind. Mit dem gleichen Recht hätte man Arsen in die Gruppe der oxydationssteigernden Mittel einreihen dürfen, wenn man mittlere Arsenkonzentrationen auf ihre Stoffwechselwirksamkeit untersucht hätte. Lediglich Untersuchungen an Verdünnungsreihen können uns Auskunft über Giftwirkungen geben, da die Stoffwechselwirkung von Arzneistoffen in hohem Grade von der Konzentration abhängig ist und Gifte in hohen Konzentrationen meist umgekehrt wirken wie in starken Verdünnungen. Eine Besondersheit der Arsenwirkung ist, daß sehr große und sehr niedrige Konzentrationen gleich gerichtet und umgekehrt wie mittlere Konzentrationen wirken.

Auch an den Dehydrierungsvorgängen im Gewebe, die von Brackmann[1]) geprüft wurden, läßt sich ein Unterschied in

[1]) Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

der Wirkung von hohen und kleinen Arsenkonzentrationen dartun. Vermerkt sei hier besonders, daß Arsenit und Arsenat grundsätzlich anders wirken, indem Arsenate fast unwirksam sind und Arsenite die Dehydrierungen stark verändern. Nach Untersuchungen von Bisping [1]) wird auch der Kohlenhydratabbau im Gewebe je nach der Konzentration in verschiedener Richtung beeinflußt. Arsenite sind stärker wirksam als Arsenate. Besonders gilt das für die Hemmung der Milchsäurebildung durch hohe Konzentrationen, die beim Arsenat meist fehlt.

Die Eiweißverdauung durch Pepsin und Trypsin wird nach Untersuchungen von Schäfer und Boehm [2]) und von Hess und Saxl [3]) durch Arsenit nicht merklich verändert. Als Nachteil dieser Untersuchungen muß auch hier angeführt werden, daß die Autoren sich auf die Untersuchung von einigen Konzentrationen von Arsenit beschränken. Das gleiche gilt auch für die Arbeit von Maschmann [4]) aus allerjüngster Zeit. Der Verfasser prüfte lediglich die Einwirkung von m/1000 und m/500 arsenige Säure auf die Gelatineverdauung durch Pepsin und fand Arsenit ohne Einfluß auf die Proteolyse. Der Einfluß des Arsens auf die Autolyse der Leber ist verschiedentlich untersucht worden.

Die postmortale Autolyse der Organe wird im wesentlichen durch die Gewebspepsinase bedingt, die erst bei stärkerer Säuerung des Gewebes (Milchsäure) eingeleitet wird. Bei neutraler Reaktion findet keine Autolyse statt, da Gewebstryptasen beim Warmblüter fehlen. Nach Hess und Saxl [5]) wird die Autolyse der Leber durch mittlere und höhere Konzentrationen von arseniger Säure gehemmt. Bei „sehr geringen Mengen" (0,07—0,1 mg auf 10 g Substanz) tritt eine deutliche Beschleunigung auf. [4]) Die gleiche Wirkung tritt nicht nur durch Arsentrioxyd, sondern auch durch Arsenite und Arsenate der Alkalien auf. Bemerkt sei hier noch,

---

[1]) Bisping: 1. c.
[2]) Schäfer u. Boehm: Vhdlg. d. Würzburger physiol. u. med. Ges. NF. 3,3238, zit. n. Maly's Jahresbericht f. Tierchem. 1873, 363.
[3]) Hess u. Saxl: Z. f. exp. Path. u. Pharm. 5,89, 1908.
[4]) Maschmann: Biochem. Z. 277,139, 1935.
[5]) Vgl. Izar: Biochem. Z. 21,46, 1909 u. Laqueur u. Ettinger: Z. f. physiol. Chem. 79,1, 1912.

daß nach Kottmann und Schapiro[1]) die Autolyse in der Leber, die von vergifteten Kaninchen stammt, beschleunigt ist. Bei diesen Befunden ist noch nichts darüber ausgesagt, in welcher Weise die Autolyse bei sehr kleinen Arsengaben verändert ist. Es ist anzunehmen, daß sie ähnlich wie bei sehr hohen Gaben verlangsamt ist, da bei den Konzentrationen, die im überlebenden Gewebe zu einer tödlichen Vergiftung führen, rein rechnerisch der Sauerstoffverbrauch und die Milchsäurebildung gesteigert sind, bei stärkerer Verdünnung dagegen gehemmt. Untersuchungen hierüber stehen noch aus.

Es war die Aufgebe der vorliegenden Arbeit, die Einwirkung von Natriumarsenit und Natriumarsenat auf die Verdauung einiger Eiweißstoffe durch Pepsin und Trypsin zu untersuchen. Die Konzentration der Arsenverbindungen bezieht sich auf die wasserfreien Säuren. Die Versuchsanordnung wird im folgenden beschrieben:

Versuchsanordnung.

Die Abbauprodukte als Rückstände der Pepsin- und Pankreatinverdauung des Eiweißes wurden nach der von Kober[2]) eingeführten Methode jodometrisch bestimmt. Diese Methode beruht darauf, daß Aminosäuren in leicht alkalischem Medium mit Kupferhydroxyd lösliche Kupferkomplexverbindungen bilden, die jodometrisch bestimmt werden. Hieraus wird die Menge des Aminostickstoffs ermittelt.

Für die Versuche wurde folgende Bestimmungsmethode mit den erforderlichen Lösungen angewanet:

1. eine 10%ige Kupfersulfatlösung,
2. eine Suspension von 100 g Magnesiumoxyd auf 3 l Wasser bei Untersuchungen der Pankreatinverdauung,
3. eine Suspension von 200 g Magnesiumoxyd auf 3 l Wasser bei Untersuchungen der Pepsinverdauung.
4. Caseinlösung nach Hammersten (Merck): 60 g Casein + 950 Aqu. dest. + 50 ccm Natriumhydroxy n/1 werden auf einem schwach siedenden Wasserbad bis zur Auflösung des Caseins erhitzt. (Zur Haltbarkeit wird 1 g Thymol zugesetzt.)

[1]) Kottmann u. Schapiro: Z. f. exp. Path u. Pharm. 11,355, 1912.
[2]) Kober: Biochem. Z. 267,69, 1933 als Zitat u. Utkin: Kober u. Sugiura, II. Mitlg. Amer. Chem. 48,383, 1912.

5. Gelatinelösung: 50 g Gelatine werden in 1 l Wasser bei 40° gelöst,
6. Eiereiweißlösung: 50 g Eiereiweiß (album ovi sicc.) werden bei 40° in 1 Liter aufgelöst,
7. Zur Gewinnung einer 3%igen sauren Lösung von Casein bezw. Eiereiweiß werden gleiche Teile der Casein bezw. Eiereiweißlösung langsam mit der gleichen Menge einer 0,25 n Salzsäure unter Umrühren versetzt,
8. Boratpufferlösung von $p_H = 8{,}8$ für Untersuchungen der Pankreatinverdauung. Zu 1500 ccm einer m 57,26 g Boraxlösung werden 100 ccm n-Salzsäure zugefügt und die Mischung mit Wasser auf 2000 ccm aufgefüllt,
9. Eisessig,
10. Kaliumjodidlösung: 400 g Kaliumjodid auf 1000 ccm Wasser,
11. n/100 Thiosulfat,
12. Stärkelösung: 1 g lösliche Stärke auf 100 ccm Aqu. dest.

Die Zusammensetzung der Versuchsansätze war:

a) bei der Pepsinverdauung:

10 ccm salzsaure Casein- bezw. Eiereiweißlösung,

5 ccm Zusätze (Kontrollversuch: Aqu. dest.; Hauptversuche Arsenit- und Arsenatlösungen in Konzentrationen von 1.10^{-8}—1.10^{-2}.

10 ccm 1%ige Pepsinlösung (Pepsin absol. Merck).

b) bei der Pankreatinverdauung:

5 ccm 6%ige Casein- bezw. 5%ige Gelatinelösung,

10 ccm Boratpuffer,

5 ccm 2%ige Pankreatinlösung (Pankreatin absol. Merck).

Sämtliche Fermentlösungen wurden vor jedem Versuch frisch angesetzt und filtriert. Die Konzentration des Pepsins bezw. Pankreatins beträgt also 0,2%, der Caseinlösung 1,2% und der Gelatine bezw Eiereiweißlösung 1%. Die Salzsäurekonzentration in den Pepsinversuchen 0,05 n.

Die Versuche blieben 5 bezw. 7 Std. bei Zimmertemperatur und $6\frac{1}{2}$ bezw. 10 Stunden im Brutschrank bei 37° stehen, wurden danach durch Zusatz von 25 ccm einer 10%igen Kupfersulfatlösung und 50 ccm Magnesiumhydroxydlösung unterbrochen.

Kupfersulfat bildet mit Magnesiumhydroxyd Kupferhydroxyd, das zugleich das nichtverdaute Eiweiß fällt. Nach längerem Stehen unter öfterem Schütteln wird die Flüssigkeit filtriert. Das Filtrat ist je nach Anwesenheit von Aminosäuren, niederen oder höheren Peptiden tiefblau bis violett gefärbt. Von diesem Filtrat werden 50 ccm zur Bestimmung des in Lösung gegangenen Kupfers mit 3 ccm Eisessig angesäuert und mit 6 ccm Kaliumjodid versetzt. Die Lösung färbt sich nach folgendem Umsatz durch das freiwerdende Jod braun:

$Cu^{\cdot\cdot} + 2\,J = Cu\,J + {}^{1}/_{2}\,J_2$. Ein Atom Kupfer spaltet ein Atom Jod ab. Als Indikator kommt 1 ccm Stärke zur Lösung, die endlich mit n/100 Thiosulfat bis zum Verschwinden der blauen Jodfarbe titriert wird. Versuche, die ohne längere Zeit zu stehen, also direkt unterbrochen werden, zeigen keinen Jodverbrauch. Citrat- und Tartratpufferlösungen sind für die jodometrische Bestimmung der Eiweißabbauprodukte unbrauchbar, da sie Verbindungen komplexer Kupfersalze bilden. Das gleiche gilt auch für die Untersuchung von Giften, die selbst einen Jodverbrauch zeigen bezw. durch die Fällung mit Kupfersulfat und Magnesiumhydroxyd nicht entfernt werden. Arsenit z. B. bindet große Mengen Jod unter Bildung von Arsenat, durch Zusatz von Kupfersulfat und Magnesiumhydroxyd wird aber alles Arsenit als unlösliche Kupferverbindung (Scheele'sche Grün) niedergeschlagen, sodaß Arsenit in unseren Versuchen die Bestimmung der Eiweißabbauprodukte nicht stört.

Versuchsserie I.

Die Versuche der ersten Versuchsreihe haben den Einfluß von Arsenit und Arseniat auf die Verdauung des Caseins und von Eiereiweiß durch Pepsin-Salzsäure zum Gegenstand. Die Versuche blieben 5—10 Stunden bei Zimmertemperatur oder bei 37° stehen und wurden mit Kupfersulfat und Magnesiumoxyd unterbrochen. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1—8 zusammengefaßt.

Die Caseinverdauung wird durch beide Arsenverbindungen verschlechtert. Der hemmende Einfluß nimmt langsam mit der

Tabelle 1.

Casein + Pepsin.

18° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	1,70	1,70	100	100
1.10−8	1,70	1,90	100	112
1.10−7	1,65	1,80	97	106
1.10−6	1,60	1,65	94	97
1.10−5	1,55	1,55	91	91
1.10−4	1,50	1,45	88	85
1.10−3	1,40	1,40	82	83
1.10−2	0,35	1,25	21	73

Tabelle 2.

18° 7 Std.

Kontrollversuch	1,90	1,90	100	100
1.10−8	1,90	2,00	100	111
1.10−7	1,85	1,95	98	103
1.10−6	1,80	1,85	95	98
1.10−5	1,70	1,80	90	95
1.10−4	1,55	1,75	82	92
1.10−3	1,45	1,70	76	90
1.10−2	0,30	1,35	16	71

Tabelle 3.

Casein + Pepsin.

37° 6½ Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	2,45	2,45	100	100
1.10−8	2,25	2,75	92	104
1.10−7	2,10	2,55	86	104
1.10−6	2,00	2,45	82	100
1.10−5	1,90	2,40	78	98
1.10−4	1,80	2,35	74	96
1.10−3	1,65	2,25	67	92
1.10−2	0,40	2,05	16	84

Tabelle 4.

37° 10 Std.

Kontrollversuch	2,60	2,60	100	100
1.10−8	2,35	3,00	90	115
1.10−7	2,30	2,80	89	108
1.10−6	2,25	2,55	87	98
1.10−5	2,20	2,25	85	87
1.10−4	2,15	2,15	83	83
1.10−3	2,05	2,05	79	79
1.10−2	0,60	1,75	23	67

Tabeile 5.

Eiereiweiß + Pepsin.

18° 5 Sld.

Konzentration	ccm n/100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	2,35	2,35	100	100
1.10−8	2,35	2,50	100	106
1.10−7	2,30	2,45	98	104
1.10−6	2,25	2,40	96	102
1.10−5	2,20	2,35	94	100
1.10−4	2,15	2,30	92	98
1.10−3	1,85	2,15	79	92
1.10−2	1,30	1,35	55	58

Tabelle 6.

18° 7 Std.

Kontrollversuch	2,50	2,50	100	100
1.10−8	2,50	2,70	100	108
1.10−7	2,45	2,60	98	104
1.10−6	2,40	2,55	96	102
1.10−5	2,35	2,45	94	98
1.10−4	2,25	2,40	90	96
1.10−3	2,15	2,05	86	82
1.10−2	1,50	1,40	60	56

Tabelle 7.

Eiereiweiß + Pepsin.

37°. 6 1/2 Std.

Konzentration	ccm n/100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	3,25	3,25	100	100
1.10^{-8}	3,15	3,30	97	100
1.10^{-7}	3,10	3,25	95	100
1.10^{-6}	3,05	3,15	94	97
1.10^{-5}	2,95	3,05	91	94
1.10^{-4}	2,90	2,95	89	91
1.10^{-3}	2,75	2,60	84	80
1.10^{-2}	1.75	2,00	54	62

Tabelle 8.

37° 10 Std.

Kontrollversuch	4,10	4,10	100	100
1.10^{-8}	3.80	4,10	93	100
1.10^{-7}	3,70	4,05	90	99
1.10^{-6}	3,60	3,95	88	97
1.10^{-5}	3,50	3,90	86	95
1.10^{-4}	3,40	3,80	83	93
1.10^{-3}	3,30	3,75	81	92
1.10^{-2}	2,45	2,70	60	66

Konzentration zu. Die Hemmungswirkung von Arsenit ist größer als die von Arsenat. Besonders deutlich kommt der Unterschied von Arsenit und Arsenat bei der höchsten Konzentration 1.10^{-2} heraus. Das trifft aber nur für die Caseinverdauung zu, nicht aber für die Verdauung von Eiereiweiß. Im Versuch 1 (Tabelle 1) hat 1.10^{-2} Arsenat die Caseinspaltung um 27% verzögert, die gleiche Arsenitkonzentration dagegen um 79%. Für die übrigen Versuche gelten annähernd gleiche Werte: 29% bezw. 84% Hemmung. In starken Verdünnungen geht der hemmende Einfluß der beiden Arsenverbindungen verloren, beim Arsenat bei der Konzentration 1.10^{-6} und beim Arsenit bei der Konzentration 1.10^{-7} in den bei Zimmertemperatur angestellten Versuchen. In den Brutschrankversuchen bleibt selbst bei der Verdünnung 1.10^{-8} der hemmende Einfluß von Arsenit bestehen.

In der stärksten angewandten Verdünnung fördert das Arsenat die Eiweißspaltung durch Pepsin. Durch 1.10^{-8} Arsenat ist der Caseinabbau um über 10% gesteigert, in den entsprechenden Eiereiweißversuchen schwächer und zwar in den Versuchen bei Zimmertemperatur um 6—8%. Bei Brutschranktemperatur tritt durch Arsenat keine Förderung bei dem Abbau des Eiereiweißes auf.

Vergleicht man die Pepsin- und Eiereiweißversuche miteinander, so zeigt sich, daß die Giftwirkung bei verschiedenen Eiweißstoffen nicht gleich stark ist. Die gleiche Konzentration Arsenit und Arsenat 1.10^{-2} wirkt auf den Eiereiweißabbau gleich stark hemmend ein (Hemmung: 40—50%). Die Hydrolyse des Caseins wird durch Arsenat 1.10^{-2} um 16—33% gehemmt, durch Arsenit 1.10^{-2} um 77—84%. Die Arsenithemmung ist also beim Caseinabbau stärker als beim Abbau des Eiereiweißes. Andererseits ist die Arsenathemmung auf den Caseinabbau schwächer als auf den Eiereiweißabbau.

Die Versuche zeigen, daß die Giftwirkung je nach dem untersuchten Substrat quantitativ verschieden sein kann. Das allgemeine Wirkungsbild ist jedoch gleich.

Versuchsserie II.

Die Ergebnisse der Pankreatinversuche (Tab. 9 - 16) weichen in wesentlichen Punkten von denen der Pepsinversuche ab.

Die tryptische Verdauung des Caseins wird durch Arsenat nicht merklich verändert. Auch das Arsenit ist in allen Konzentrationen mit Ausnahme der beiden höchsten wirkungslos. Bei der Konzentration 1.10^{-2} ist der Caseinabbau um 20—30% vermindert. Die Caseinverdauung durch Trypsin ist, wie ein Vergleich mit den Pepsinversuchen zeigt, gegen Arsen ganz erheblich unempfindlicher als die Pepsinverdauung. Einer Hemmung um 20 - 30% in Pankreatinversuchen entspricht einer Hemmung von 77 - 84% in den Pepsinversuchen. Das gleiche Verhalten gilt auch für's Arsenat. Eine Steigerung der tryptischen Caseinverdauung durch starke Verdünnungen von Arsenat tritt nicht ein.

Gänzlich abweichend vom Caseinabbau verhält sich der Gelatineabbau unter der Arsenwirkung. Arsenat regt in höheren Konzentrationen die Gelatinespaltung stark an, stärkere Verdünnungen sind ohne Einfluß. Unter der Arsenitwirkung sehen wir meist eine leichte Förderung auftreten. Eine Ausnahme bildet die höchste Konzentration 1.10^{-2}. Der Gelatineabbau ist hier um 17—28% vermindert. Gerade bei dieser Konzentration zeigt sich besonders eindrucksvoll der Unterschied zwischen Arsenit und Arsenat. 1.10^{-2} Arsenat hat in Tabelle 14 den Gelatineabbau um 26% gesteigert, die gleiche Arsenitkonzentration aber um 28% vermindert.

Tabelle 9.

Casein + Pankreatin.

18° 5 Std.

Konzentration	ccm n 100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	8,55	8,55	100	100
1.10−8	8,75	8,70	102	102
1.10−7	8,55	8,60	100	101
1.10−6	8,45	8,55	99	100
1.10−5	8,35	8,50	98	99
1.10−4	8,30	8,45	97	99
1.10−3	7,55	8,35	88	98
1.10−2	6,15	8,30	72	97

Tabelle 10.

18° 7 Std.

Kontrollversuch	9,85	9,85	100	100
1.10−8	9,60	10,25	98	104
1.10−7	9,50	10,10	97	103
1.10−6	9,45	10,00	96	102
1.10−5	9,40	9,90	95	101
1.10−4	9,30	9,85	94	100
1.10−3	8,80	9,65	89	98
1.10−2	6,85	9,45	70	96

Tabelle 11.

Casein + Pankreatin.

37° $6^1/_2$ Std.

Konzentration	ccm n 100 J		% vom Kontrellversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	13,10	13,10	100	100
1.10^{-8}	13,65	12,15	104	101
1.10^{-7}	13,50	12,90	103	98
1.10^{-6}	13,40	12,85	102	98
1.10^{-5}	13,30	12,80	101	98
1.10^{-4}	13,20	12,70	101	97
1.10^{-3}	12,60	12,40	96	95
1.10^{-2}	10,75	11,50	82	90

Tabelle 12.

37° 10 Std.

Kontrollversuch	16,10	16,10	100	100
1.10^{-8}	16,05	16,00	100	100
1.10^{-7}	15,70	15,75	98	98
1.10^{-6}	15,30	15,65	95	97
1.10^{-5}	15,20	15,60	94	97
1.10^{-4}	15,15	15,45	94	96
1.10^{-3}	14,95	15,10	93	94
1.10^{-2}	11,75	14,85	73	92

Tabelle 13.

Gelatine + Pankreatin.

18° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	4,30	4,30	100	100
1.10−8	4,90	4,45	114	104
1.10−7	4,70	4,25	109	99
1.10−6	4,60	4,20	107	98
1.10−5	4,45	4,25	104	99
1.10−4	4,30	4,30	100	100
1.10−3	4,20	4,50	98	105
1.10−2	3,55	4,85	83	113

Tabelle 14.

18° 7 Std.

Kontrollversuch	5,55	5,55	100	100
1.10−8	6,35	5,80	114	104
1.10−7	6,05	5,70	109	102
1.10−6	5,95	6,00	107	108
1.10−5	5.80	6,05	104	109
1.10−4	5,75	6,10	103	110
1.10−3	5,35	6,35	96	114
1.10−2	3,95	7,00	72	126

Tabelle 15.

Gelatine + Pankreatin.

37° $6^1/_2$ Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J		% vom Kontrollversuch	
	Arsenit	Arsenat	Arsenit	Arsenat
Kontrollversuch	6,00	6,00	100	100
1.10−8	6,50	6,25	108	104
1.10−7	6,40	6,20	107	103
1.10−6	6,35	6,40	106	107
1.10−5	6,30	6,45	105	107
1.10−4	6,25	6,45	104	107
1.10−3	5,90	6,55	98	109
1.10−2	4,65	7,30	78	121

Tabelle 16.

37° 10 Std.

Kontrollversuch	6,80	6,80	100	100
1.10−8	6,75	6,70	99	99
1.10−7	6,55	6,60	97	98
1.10−6	6,50	6,70	96	99
1.10−5	6,45	6,75	95	99
1.10−4	6,30	6,80	93	100
1.10−3	6,20	6,95	91	102
1.10−2	4,90	7,25	72	107

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von drei- und fünfwertigen anorganischen Arsenverbindungen in Form von Natriumarsenit und Natriumarsenat auf die Pepsinverdauung von Casein und Eiereiweiß sowie die Trypsinverdauung von Casein und Gelatine untersucht. In therapeutischen Gaben verändern beide Arsenverbindungen die Eiweißverdauung nicht. In hohen mit dem Leben des Tieres nicht zu vereinbarenden Konzentrationen, hemmt das Arsenit den Abbau sämtlicher untersuchten Eiweißstoffe, das Arsenat dagegen nur die Pepsinverdauung. Die Caseinverdauung durch Pankreatin wird durch hohe Arsenatgaben nicht verändert, die Gelatineverdauung dagegen gesteigert.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Willy Küpper, am 10. Sept. 1911 zu Neviges im Rheinland. Nach 4jähriger Volkschulzeit besuchte ich zunächst die Rektoratschule meiner Heimat und später das Realgymnasium zu Langenberg-Rhld. Ostern 1931 verließ ich das Gymnasium mit dem Zeugnis der Reife und widmete mich an den Universitäten München, Münster und Graz (Oesterr.) dem Studium der Zahnheilkunde. Das zahnmedizinische Vorexamen bestand ich im November des Jahres 1932 an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster, woselbst ich im Dezember 1934 auch mein Staatsexamen zum Abschluß brachte.